

## **MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Intervenciones nutricionales en el manejo del**  
**Lupus Eritematoso Sistémico (LES):**  
**Enfoque en el riesgo cardiovascular de LES**

***MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE***

***NUTRICIÓN Y METABOLISMO***

***CURSO 2023-2024***

**AUTOR: MARCOS BERNAD SERRA**

**TUTORA: CÈLIA RODRIGUEZ BORJABAD**

Fecha de presentación: 31/05/2024

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todas las personas e instituciones que han contribuido al desarrollo de mis prácticas en la Unidad de Lípidos del Hospital Universitario Sant Joan de Reus y mi trabajo final de máster.

En primer lugar, agradecer a Cèlia Rodríguez Borjabad por su apoyo y guía a lo largo de todo este proceso. Por compartir su conocimiento y experiencia, que han sido fundamentales para mi formación. También quiero expresar mi gratitud a la Unidad Vasculuar y de Metabolismo (UVASMET) por proporcionarme un entorno de prácticas enriquecedor y por su apoyo técnico y académico.

Adicionalmente, me gustaría mencionar en este agradecimiento a Miriam Moriana, nutricionista en el Hospital Clínico Universitario de Valencia por animarme a realizar este máster y seguir mi aprendizaje en el ámbito de la nutrición clínica.

Agradezco también a mi padre y a mi madre por su apoyo. A mi hermana, quien ha motivado este trabajo, y a mis amigos y personas tan especiales que han llegado a mi vida este año.

Muchas gracias.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT .....	4
1. INTRODUCCIÓN .....	5
2. OBJETIVO GENERAL.....	7
2.1. <i>Objetivos secundarios</i> .....	7
3. METODOLOGÍA.....	8
4. RESULTADOS .....	9
4.1. <i>Control de la Ingesta y calidad de lípidos en LES</i> .....	9
4.2. <i>Control de la ingesta y calidad de hidratos de carbono en LES</i> .....	14
4.3. <i>Patrones dietéticos saludables y dieta mediterránea en LES</i> .....	14
4.4. <i>Incremento de la ingesta de vegetales y fibra dietética en LES</i> .....	15
4.5. <i>Efecto del ayuno del Ramadán en pacientes con LES</i> .....	16
5. DISCUSIÓN .....	16
6. CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

## **RESUMEN:**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune de gran complejidad que tiene afectaciones multisistémicas que varían desde leves a graves y potencialmente mortales. La enfermedad cardiovascular es bien reconocida en el contexto de LES, con un patrón de dislipoproteinemia característico y un proceso aterosclerótico acelerado. Esta revisión bibliográfica incluye 12 estudios que abarcan diversas intervenciones nutricionales en pacientes con LES, entre ellos 3 ensayos clínicos aleatorizados, 3 cohortes, 5 transversales y 1 caso-control. Se sintetiza la evidencia disponible sobre el impacto de diversas intervenciones nutricionales en la actividad de la enfermedad y riesgo cardiovascular de LES, proporcionando información de cómo la nutrición puede influir en el manejo de esta enfermedad autoinmune. No obstante, son pocos los estudios, y debido a su heterogeneidad es difícil sacar conclusiones firmes, pero los resultados son prometedores y evidencian que la implementación de intervenciones nutricionales en el manejo de pacientes con LES es beneficioso ante la actividad de la enfermedad y su riesgo cardiovascular asociado.

**PALABRAS CLAVE:** lupus eritematoso sistémico, riesgo cardiovascular, actividad de enfermedad, intervención nutricional, dieta, patrón dietético.

**ABSTRACT:**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex chronic autoimmune disease that affects multiple systems with varying severity, ranging from mild to severe and potentially life-threatening. Cardiovascular disease is well-recognized in the context of SLE, characterized by a specific pattern of dyslipoproteinemia and accelerated atherosclerosis. This literature review includes 12 studies covering various nutritional interventions in SLE patients. Among them are 3 randomized clinical trials, 3 cohort studies, 5 cross-sectional studies, and 1 case-control study. The available evidence on the impact of various nutritional interventions on disease activity and cardiovascular risk in SLE is synthesized, providing information on how nutrition can influence the management of this autoimmune disease. However, the number of studies is limited, and due to their heterogeneity, it is difficult to draw firm conclusions. Nonetheless, the results are promising and indicate that implementing nutritional interventions in the management of SLE patients is beneficial for disease activity and associated cardiovascular risk.

**KEY WORDS:** systemic lupus erythematosus, cardiovascular risk, disease activity, nutritional intervention, diet, dietary pattern.

## 1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de gran complejidad caracterizada por un ataque del sistema inmunológico a las células sanas y tejidos en todo el cuerpo (1). La patogénesis es compleja e involucra células del sistema inmunitario innato y adaptativo (2). Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y respuestas de células B y T y la pérdida de tolerancia inmunitaria contra autoantígenos (1,2). También por la producción y la eliminación defectuosa de anticuerpos, la deposición de complejos inmunes y la activación del complemento y citoquinas que contribuyen a la aparición de manifestaciones clínicas que pueden afectar a uno o varios órganos, incluyendo el sistema cardiovascular (1,2).

Si bien la etiología de la enfermedad aún es desconocida, ciertos factores genéticos y ambientales han sido implicados en su patogénesis (3,4). Asimismo, se ha sugerido que determinados procesos infecciosos podrían estar asociados con el inicio y gravedad del LES, aunque los mecanismos subyacentes todavía están por dilucidar (3). A pesar de su complejidad etiológica y la dificultad de diagnóstico, una reciente revisión sistemática que incluyó 112 estudios de hasta 39 países del mundo estimó de manera integral los datos epidemiológicos de la enfermedad (5). De esta forma, la prevalencia global del LES se estimó en 43.7 por cada 100.000 personas, afectando a un total de 3,41 millones de personas (5). Mientras que en mujeres la prevalencia fue de 78,73 por cada 100,000 personas, en los hombres se estimó que 9.26 por cada 100,000 personas padecían la enfermedad (5). Por tanto, se observó una mayor probabilidad en las mujeres respecto a los hombres de padecer LES, así como una mayor prevalencia e incidencia de la enfermedad en países con mayor desarrollo económico (5,6).

El LES afecta a nivel sistémico y presenta una gran variedad de manifestaciones, desde síntomas leves hasta condiciones graves y potencialmente mortales (1,4). En este sentido, entre el 80% y 90% de los pacientes parece presentar manifestaciones en el sistema musculoesquelético, con una condición llamada artritis lúpica y hasta un 90% refieren alteraciones cutáneas como úlceras o petequias (4). Otras afectaciones comunes abarcan el sistema gastrointestinal, destacando la enteritis lúpica; el sistema nervioso y un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico; a nivel renal con nefritis lúpica; afectaciones en el sistema pulmonar y problemas oculares (1,4). También se han descrito alteraciones hematológicas como las citopenias y la

linfopenia de moderada a grave, la cual se asocia con una alta actividad de la enfermedad y daño orgánico (1,4).

Además de estas complicaciones, la enfermedad cardiovascular es una afección bien reconocida en el contexto de LES (7). Un metaanálisis del 2023 proporciona evidencia de que existe un mayor riesgo e incidencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular en pacientes con LES en comparación con la población general. Asimismo, estas personas presentan un patrón de dislipoproteinemia característico que se define por una disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos elevados, LDL inalterado o ligeramente elevado, y lipoproteína (a) elevada, lo que se relaciona con el proceso aterosclerótico acelerado en LES (8,9). Por otra parte, se ha observado una correlación positiva entre las partículas remanentes de lipoproteínas, especialmente las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y el grosor íntima-media, un marcador de aterosclerosis subclínica (9). Por tanto, las IDL podrían explicar hasta el 20.2% de la variabilidad en la medida de aterosclerosis carotídea en pacientes con LES (9). Todo esto sugiere que la dislipemia característica del LES y las IDL desempeñan un papel importante en el proceso aterosclerótico acelerado y el riesgo cardiovascular en estos pacientes (9).

Por otra parte, al ser una enfermedad crónica, la dependencia de la terapia farmacológica y el uso a largo plazo de corticosteroides también contribuye al daño del organismo (1,10). Los corticosteroides son una parte fundamental del tratamiento de la patología, especialmente para controlar brotes agudos y prevenir daños en los órganos (10). Sin embargo, su uso crónico puede llevar a una serie de efectos adversos significativos, entre los que se encuentran las cataratas, náuseas, vómitos, problemas gastrointestinales, alteraciones del sueño, osteoporosis, diabetes tipo 2 e hiperglucemia, hipertensión y condiciones cardíacas como el infarto de miocardio (11). Por tanto, la dependencia a la terapia farmacológica y el uso prolongado de corticoides podrían aumentar el riesgo cardiovascular de pacientes con LES cuya condición ya supone un incremento de este riesgo (10,11).

Con este pretexto, dado el alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con LES, es importante que los factores de riesgo sean evaluados rutinariamente y que se integren medidas preventivas adecuadas en el plan de manejo (10). En este sentido, debido a que la alimentación es un factor modificable que puede repercutir positivamente sobre los pacientes con alto riesgo cardiovascular (12),

implementar intervenciones nutricionales podría ser una herramienta potencialmente beneficiosa en pacientes con LES.

Desafortunadamente, a pesar de los avances en la investigación sobre el LES, es notable la carencia de estudios específicos sobre el papel de la nutrición en su manejo. Aunque algunos estudios han sugerido que la alimentación podría influir en la progresión de la enfermedad y en el riesgo cardiovascular asociado con el LES, las pruebas son escasas y a veces poco concluyentes. La falta de ensayos clínicos aleatorizados e investigaciones sólidas genera una laguna en la literatura científica acerca de la integración eficaz de intervenciones nutricionales en el tratamiento de esta patología. Esta revisión busca abordar esta brecha mediante la evaluación de la literatura existente y ofrecer una perspectiva más clara sobre el impacto potencial de las intervenciones nutricionales en la salud cardiovascular de los pacientes con LES.

## **2. OBJETIVO GENERAL**

Identificar intervenciones nutricionales para el manejo del LES, con especial atención en la enfermedad cardiovascular.

### **2.1. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Relacionar intervenciones nutricionales con eventos cardiovasculares o presencia de placa aterosclerótica en pacientes con LES.
- Describir intervenciones nutricionales y su relación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.
- Describir intervenciones nutricionales y su relación con biomarcadores de enfermedad cardiovascular en pacientes con LES.

### 3. METODOLOGÍA

La búsqueda se realizó a través de la base de datos PubMed. Se incluyeron de forma combinada los términos (“systemic lupus erythematosus” OR “SLE”) AND (diet OR “dietary pattern” OR nutrition)) [Todos los campos y acceso libre, a partir del año 2000], dando como resultado 400 artículos.

Como criterios de inclusión se aceptaron estudios originales tanto observacionales como ensayos clínicos que investigasen el efecto de intervenciones nutricionales sobre LES, haciendo énfasis en el riesgo cardiovascular. Estas intervenciones debían ser en modelos humanos y no incluir la suplementación nutricional, sino programas de asesoramiento nutricional, patrones dietéticos y estudios sobre grupos de alimentos. Como criterios de exclusión se rechazaron los estudios que no estudiaran el efecto intervenciones nutricionales sobre el LES y no incluyesen su efecto sobre el riesgo cardiovascular. Además, los que investigasen el efecto de la suplementación de nutrientes o componentes aislados y los realizados en modelos animales.

Tras realizar la búsqueda, se obtuvieron 55 artículos como resultado. Y finalmente, tras revisarlos y examinar cuidadosamente las intervenciones aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se redujeron a 12 estudios, que fueron los que formaron parte de los resultados de esta investigación.

## 4. RESULTADOS

La **Tabla 1** muestra los resultados de las intervenciones nutricionales en pacientes con LES, sintetizando la evidencia disponible sobre el impacto de diversas intervenciones nutricionales en la actividad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular asociado. Entre los 12 estudios incluidos en la revisión se encuentran 3 ensayos clínicos aleatorizados, 3 estudios de cohorte, 5 estudios transversales y 1 estudio de caso-control.

Dentro de estos estudios, se investigan diferentes enfoques dietéticos y su relación con LES, entre los cuales destacan: el patrón de dieta mediterránea, determinados programas de asesoramiento nutricional para controlar la ingesta de grasas y mejorar el perfil lipídico, la influencia de la ingesta de vegetales y fibra, la relación entre la calidad y cantidad del consumo de hidratos de carbono, así como una intervención específica para prevenir el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Además, se incluye un estudio que examinó el efecto del ayuno del Ramadán en el LES (Tabla 1).

### 4.1. Control de la Ingesta y calidad de lípidos en LES

En dos estudios incluidos, se investiga el efecto de intervenciones nutricionales sobre la ingesta lipídica y su consecuencia en los biomarcadores del metabolismo lipídico asociados al riesgo cardiovascular y el peso corporal (13,14). Ambas intervenciones nutricionales tenían como objetivo controlar la ingesta de grasas, grasas trans y colesterol reduciendo su consumo(13,14).

Un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en 31 adolescentes con LES, implementó un protocolo de intervención nutricional durante nueve meses que incluyó educación nutricional, hábitos alimentarios saludables y atención a la ingesta de nutrientes específicos (13). Se proporcionó orientación sobre alimentación saludable basadas en la rotación de alimentos, se hizo énfasis en mantener una ingesta adecuada de carbohidratos y grasas, incluyendo la atención a los tipos de grasas (13). También se promovieron cambios cualitativos en la dieta, destacando la importancia del consumo de frutas y verduras, pescado marino (rico en omega-3) y fibra soluble e insoluble, y se ofrecieron orientaciones sobre el estilo de vida, abordando la frecuencia de consumo de “snacks”, las actividades sedentarias y el ocio (13). Tras la intervención, se vio una reducción en la ingesta de calorías y grasas y se asoció con una mejora en la función del HDL-c (13).

También, otro ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo con 17 mujeres con LES evaluó el impacto de una dieta para reducir el colesterol (14). Este programa de intervención de 12 semanas incluyó asesoramiento dietético, y se vio que la adquisición de un patrón dietético donde el 30% o menos de las calorías provengan de las grasas y un consumo menor de 200mg de colesterol día, se relacionaba con una reducción de peso corporal y una reducción de colesterol total, LDL, VLDL y TG(14).

Siguiendo esta línea, un estudio de cohorte con 236 participantes, hombres y mujeres, investiga la ingesta dietética, el perfil de ácidos grasos y riesgo de aterosclerosis de pacientes con LES (15). Se utilizaron cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, entrevistas y exámenes físicos, así como mediciones bioquímicas y ecografías de las arterias carótidas(15). En los pacientes estudiados, se indaga en el patrón de ácidos grasos dietéticos. En este sentido, se observó un patrón dietético caracterizado por un mayor consumo de carbohidratos y una menor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) en pacientes con LES en comparación con los controles(15). Además, se encontró una correlación negativa entre los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) y la actividad de la enfermedad, así como una asociación positiva entre el omega-3 y el apoA1 sérico(15). Por otro lado, el omega-6 mostró una asociación negativa con el apoA1 sérico y una correlación positiva con la presencia de placa aterosclerótica(15). La ingesta de carbohidratos se correlacionó positivamente con el omega-6 y negativamente con el apoA1 sérico(15). En este sentido, la baja ingesta de omega-3 y la alta ingesta de carbohidratos y omega-6 entre los pacientes con LES parecen estar asociadas con una mayor actividad de la enfermedad, lípidos séricos adversos y presencia de placa aterosclerótica(15).

**Tabla 1: intervenciones nutricionales en el manejo de LES con un enfoque hacia la prevención cardiovascular**

Nº	Autor y año (Ref)	Tipo estudio	Duración	n	Sexo Edad	Intervención nutricional*	Efecto estudiado	Resultados/conclusiones
1	Silvia et al. 2018 (13)	RCT	9 meses	31	Mujeres 10-19 años	<b>Intervención nutricional con dieta hipocalórica y con bajo consumo en grasas y grasas trans.</b>	Biomarcadores de estado lipídico asociados con RCV en LES juvenil.	Una reducción en la ingesta de calorías y grasas se relacionó con una mejora en la función del HDL-c y una posible protección contra el riesgo cardiovascular para el grupo de intervención.
2	Shah et al. 2002 (14)	RCT	12 semanas	17	Mujeres 45 años	<b>Programas de dieta para reducir el colesterol. Dieta baja en grasa y colesterol.</b>	Calidad de vida y perfil lipídico en pacientes con LES.	Se observó una reducción significativa en el grupo de dieta para el colesterol total a las 6 y 12 semanas, colesterol LDL y HDL a las 6 semanas, y peso corporal a las 12 semanas. Dentro del grupo de pacientes que siguieron la dieta de intervención, se observaron reducciones significativas en indicadores de salud CV en comparación con sus valores iniciales.
3	Elkan et al. 2012 (15)	Cohorte	-	236 (122 controles)	Mujeres y hombres 48.5 (45-51) años	<b>Dieta y patrón de ácidos grasos en pacientes con LES.</b>	Relación hábitos alimentarios y aterosclerosis en LES	La baja ingesta de omega-3 y la alta ingesta de carbohidratos entre los pacientes con LES parecen estar asociadas con una peor actividad de la enfermedad, lípidos séricos adversos y presencia de placa.
4	Davies et al 2012. (16)	RCT	6 semanas	23	Mujeres 44± 12 años	<b>Dieta de bajo índice glucémico y dieta restringida en calorías.</b>	Biomarcadores CV: colesterol HDL, LDL, TG, lipoproteína A, homocisteína, fibrinógeno, ácido úrico y PCR.	La pérdida de peso en ambas intervenciones fue significativa y hubo mejoras significativas en las medidas de cintura – cadera, también hubo una reducción significativa en la escala de severidad de fatiga en ambos tipos de dieta. Esto sugiere que podrían ser buenas estrategias para el control del RCV en LES. No obstante, no hubo cambios significativos dentro o entre los grupos para los biomarcadores cardiovasculares.

5	<b>Correa-Rodríguez et al. 2020</b> (17)	Transversal	-	193	48± 13 años	<b>Ingesta de azúcares libres.</b>	Marcadores de RCV en LES.	Un mayor consumo de azúcares libres podría impactar negativamente en la actividad y complicaciones del LES. El análisis reveló una asociación significativa entre la ingesta de azúcares libres y el número de complicaciones. Los azúcares libres también se asociaron con la presencia de dislipidemia en pacientes con LES.
6	<b>Yelnik et al. 2017</b> (18)	Cohorte prospectiva	3 años	121	Mujeres y hombres 41±14 años	<b>Programa de asesoramiento para la prevención CV:</b> dieta rica en frutas y verduras, granos integrales, pescado > 2 / semana, y productos libres de colesterol.	Prevalencia de factores de riesgo de ECV en LES.	El programa de asesoramiento nutricional cambió el patrón alimentario de los participantes hacia una dieta rica en frutas y verduras, granos integrales, pescado > 2 / semana, y productos libres de colesterol. Este nuevo hábito dietético se relacionó significativamente con una mejora en la presión arterial, mejor perfil lipídico y colesterol en sangre.
7	<b>DelOlmo-Romero et al. 2024</b> (19)	Transversal	-	293	Mujeres 47 ± 13 años	<b>Dieta mediterránea</b>	Prevalencia SM en pacientes con LES y dieta mediterránea.	En pacientes con una buena adherencia a la dieta mediterránea se observó menor prevalencia de síndrome metabólico. Pero, sin diferencias significativas.
8	<b>Pocovi-Gererdino et al. 2021</b> (20)	Transversal	-	280	Hombres y mujeres 47± 13 años	<b>Dieta mediterránea</b>	Actividad y daño de LES y factores de RCV.	Una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea se asoció significativamente con mejores perfiles antropométricos, menos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y puntajes más bajos de actividad y acumulación de daño en la enfermedad LES.
9	<b>Knippenberg et al. 2022</b> (21)	Transversal	-	420	Mujeres >24 años.	<b>Patrones alimentarios con un mayor consumo de vegetales</b>	Sintomatología percibida de LES	Los pacientes con LES que cambiaron sus patrones alimenticios para incorporar más alimentos a base de plantas mientras limitaban los alimentos procesados y los productos de origen animal informaron mejoras en los síntomas de su enfermedad.

10	<b>Moreira et al. 2020</b> (22)	Transversal	-	52	Hombres y mujeres  17 ± 2 años	<b>Ingesta fibra dietética</b>	Factores de RCV en adolescentes.	La baja ingesta de fibra dietética en adolescentes con LES está relacionada con una mayor adiposidad abdominal, mayor perímetro cintura y mayor presión arterial, consecuentemente.
11	<b>Minami et al. 2011</b> (23)	Cohorte prospectiva	10 años	279	Mujeres  41± 13 años	<b>Ingesta dietética de vitamina B6 y B12, ácido fólico y fibra dietética</b>	Riesgo de enfermedad activa y eventos vasculares ateroscleróticos en el LES.	Se reveló una asociación inversa entre la ingesta de vitamina B6 y fibra dietética con el riesgo de enfermedad activa. Pese a que se documentaron veinte eventos vasculares ateroscleróticos, no se observó una asociación significativa entre la ingesta de estos nutrientes y el riesgo de eventos vasculares ateroscleróticos.
12	<b>Goharifar et al. 2015</b> (24)	Caso - control	3 meses	40 (21 casos)	Mujeres  40±12 años	<b>Ayuno del Ramadán</b>	Actividad de LES y perfil lipídico	El ayuno de Ramadán resultó en una reducción significativa del colesterol total y un aumento significativo de los anticuerpos anti-dsDNA, mientras que no se observaron cambios en la actividad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. También resultó en una disminución temprana de los triglicéridos y una disminución tardía del colesterol, LDL y HDL.

\*Intervención nutricional: patrones dietéticos, dieta, grupos de alimentos, programas de asesoramiento nutricional, ayuno.

#### **4.2. Control de la ingesta y calidad de hidratos de carbono en LES**

Determinados estudios han evaluado la relación entre los carbohidratos y LES(16,17). Un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo por 6 semanas con 23 mujeres investigados intervenciones diferentes, una con bajo consumo de hidratos de carbono y bajo índice glucémico y otra de restricción calórica(16). En la dieta baja en índice glucémico los participantes consumieron alrededor de 45 g/día de carbohidratos provenientes de alimentos con bajo índice glucémico, sin restricción de proteínas y grasas(16). La composición macronutriente fue aproximadamente 10-15% de carbohidratos, 25% de proteínas y 60% de grasas (tanto saturadas como insaturadas)(16). Por otro lado, en la dieta baja en calorías, los participantes consumieron una cantidad fija de 2000 kcal/día y la composición macronutriente fue aproximadamente 50% de carbohidratos, 15% de proteínas y 30% de grasas(16). Se vio que tanto una dieta de bajo índice glucémico como una dieta baja en calorías fueron bien toleradas y mostraron una pérdida de peso significativo y una mejora en las medidas de cadera y cintura significativas, lo que estaría relacionado con una mejora del riesgo cardiovascular, aunque no hubo cambios significativos en biomarcadores cardiovasculares como el colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, lipoproteína A, homocisteína, fibrinógeno, ácido úrico y proteína C reactiva(16). Ambas dietas vieron reducida significativamente la escala de severidad de fatiga en pacientes con LES(16). Por otro lado, en el estudio llevado a cabo por Correa-Rodríguez et al. (2020) indagaba la relación entre la ingesta de azúcar libre y el LES, se observó que un consumo elevado de azúcares libres está relacionado con peor pronóstico, complicaciones y la presencia de dislipemia en pacientes con LES aumentando así el riesgo cardiovascular(17).

#### **4.3. Patrones dietéticos saludables y dieta mediterránea en LES**

Otros estudios incluidos, vieron el efecto de patrones dietéticos saludables sobre el LES(18–20). En Yelnik et al. (2017), a través de implementar un programa de asesoramiento nutricional para la prevención del riesgo cardiovascular en LES, los participantes modificaron su patrón dietético hacia una dieta rica en frutas y verduras, granos integrales (alta en fibra), pescado > 2 veces / semana, y productos libres de colesterol(18). La adquisición de este nuevo patrón alimentario se relacionó con una disminución significativa de la presión arterial anormal ( $p < 0.0001$ ) y con una mejora significativa en la presión arterial sistólica media ( $-6.12 \pm 2.16$  mmHg,  $p < 0.05$ ); el

perfil de colesterol anormal disminuyó significativamente y hubo mejoras significativas en los niveles medios de lipoproteína de alta densidad (HDL) ( $+5.4 \pm 0.36$  mg/dl,  $p < 0.0001$ ) y en los niveles medios de triglicéridos ( $-12.6 \pm 0.81$  mg/dl,  $p < 0.05$ )(18).

Por otra parte, en dos estudios se exploró el efecto de un patrón dietético mediterráneo sobre el LES, así como su influencia sobre el síndrome metabólico, marcadores de riesgo cardiovascular y como se relacionaba este patrón dietético con el riesgo cardiovascular en estos pacientes(19,20). En pacientes con LES y síndrome metabólico se encontraron triglicéridos, LDLc, presión arterial sistólica y perímetro cintura significativamente elevados en estos pacientes ( $p < 0,001$ ) respecto a pacientes con LES sin síndrome metabólico, lo que muestra un mayor riesgo cardiovascular en pacientes con LES y esta situación (19). En un estudio, se observó que una buena adherencia a la dieta mediterránea se relacionaba con menor prevalencia de síndrome metabólico en estos pacientes, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa (19). Por otra parte, en otro estudio, este patrón dietético sí se asoció de manera significativa con mejores perfiles antropométricos, menos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y puntajes más bajos de actividad y acumulación de daño en la enfermedad LES (20).

#### **4.4. Incremento de la ingesta de vegetales y fibra dietética en LES**

En la revisión también se incluyen estudios donde se explora el efecto de aumentar la ingesta de vegetales y fibra dietética sobre la actividad del LES y el riesgo cardiovascular(21,22). Unos estudios, examinan el efecto de un incremento del consumo de vegetales sobre la sintomatología de LES y el aumento de fibra dietética sobre factores de riesgo cardiovascular, respectivamente (21,22). Por un lado, se vio que el aumento de vegetales y la disminución de alimentos procesados y de origen animal se relacionaba con la mejora de la sintomatología de LES y, por otro, una ingesta reducida de fibra dietética se relacionaba con mayor adiposidad abdominal y, por lo tanto, mayor riesgo cardiovascular (21,22). Knippenberg et al. (2022), informan de mayores disminuciones en la gravedad de los síntomas en patrones alimentarios bajos en lácteos y alimentos procesados y altos en vegetales(21). Moreira et al. (2020) observaron que el promedio de las medidas de circunferencia de la cintura (81.4 vs. 75.5 cm;  $p = 0.02$ ), la relación cintura-altura (0.51 vs. 0.47;  $p = 0.02$ ) y la presión arterial sistólica (122.1 vs. 114.8 mmHg;  $p = 0.03$ ) fueron más altos en aquellos pacientes con

LES que tenían una ingesta inadecuada de fibra versus los que si tenían una ingesta de fibra aumentada (22).

Otro estudio, además de la fibra se estudió conjuntamente, la vitamina B6 y B12, ácido fólico (23). Indagó en la relación de estos nutrientes con la actividad de LES y eventos cardiovasculares ateroscleróticos en LES. En este estudio se reveló una relación inversa entre el consumo de vitamina B6 y fibra con la actividad de la enfermedad (evaluada según el Conteo de Criterios de Actividad del Lupus (LACC)), pero pese haberse identificado 20 eventos ateroscleróticos, no se observó una asociación significativa con el consumo de estos nutrientes y el riesgo de eventos vasculares ateroscleróticos (23).

#### **4.5. Efecto del ayuno del Ramadán en pacientes con LES**

Finalmente, se incluyó un estudio sobre el ayuno en el LES (24). En esta investigación se indagó en el efecto del ayuno del Ramadán en pacientes con esta patología(24). El Ramadán es una obligación religiosa de ayuno que tienen los musulmanes en el noveno mes del calendario lunar islámico (24). Este ayuno implica abstenerse de comer, beber y fumar desde el amanecer hasta el anochecer durante 29-30 días consecutivos (24). En este sentido, el Ramadán, no tuvo un efecto temprano en los niveles de LDL, HDL y colesterol total, pero 3 meses después del ayuno, los tres elementos disminuyeron en los casos en comparación con el grupo de control(24). Sin embargo, solo el colesterol disminuyó de manera significativa ( $16.4 \pm 29.4$  vs.  $4.6 \pm 23.9$ ,  $P = 0.018$ ) y también se reportó un aumento significativo de los anticuerpos anti-dsDNA, mientras que no se observaron cambios en la actividad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes(24).

## **5. DISCUSIÓN**

Los hallazgos de la presente revisión sugieren una posible asociación entre determinados patrones dietéticos/intervenciones y menores alteraciones cardiometabólicas en el contexto de la enfermedad de LES.

La dieta y los hábitos alimenticios han sido objeto de interés en el manejo y la prevención de enfermedades crónicas. En el contexto del LES, se ha observado que ciertos nutrientes pueden influir en la inflamación, la respuesta inmune y la expresión

de genes relacionados con la enfermedad autoinmune, lo que podría sugerir un papel potencialmente importante de la dieta en esta patología(25).

Numerosos estudios han demostrado que ciertos suplementos, como las vitaminas y ácidos grasos omega-3, pueden mejorar significativamente la salud y el bienestar de personas que padecen condiciones crónicas como la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares. La evidencia sugiere que estos suplementos pueden ayudar a reducir la inflamación, mejorar el control metabólico y fortalecer el sistema inmunológico, contribuyendo así a una mejor gestión y potencialmente a una reducción en la progresión de estas enfermedades.

En el caso de LES, la investigación sobre la suplementación nutricional se ha centrado principalmente en la suplementación en, vitamina D y omega-3, aunque también hay estudios sobre la vitamina E y la curcumina (26). Pero en cuanto a intervenciones nutricionales en LES, que no impliquen suplementación, sino que abarque intervenciones nutricionales más amplias, aun son escasos los estudios.

En cuanto a intervenciones con suplementación, en relación con la vitamina D son poco concluyentes, en cuanto a la función inmunológica reportan ciertas mejoras hacia un perfil de células T antiinflamatorio, y en la actividad de la enfermedad, pese a verse ligeramente reducida, esta no es significativa (26).

En cuanto los ácidos grasos omega-3, en particular el DHA y el EPA, se ha visto que tienen efectos antiinflamatorios y regulan la producción de citocinas proinflamatorias y la actividad citotóxica mediada por células T(26). En pacientes con LES, los perfiles lipídicos alterados y los niveles bajos de omega-3 están relacionados con una mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares y la suplementación dietética con omega-3 puede ser beneficiosa, mejorando ciertos aspectos de los perfiles lipídicos y mejorar la función endotelial y reducir el estrés oxidativo, aunque se ha visto que pueden aumentar los niveles de colesterol total y LDL, y los efectos en los parámetros cardiovasculares no están bien definidos lo que requiere más investigación y atención clínica(26). En cuanto a la actividad de la enfermedad, los omega-3 han mostrado mejorar la actividad de LES según varias medidas clínicas, aunque los efectos en los marcadores inflamatorios no siempre son consistentes(26). Con todo esto, se requieren estudios con un tamaño muestral superior y de mayor duración para explorar plenamente los efectos de los omega-3 en los perfiles lipídicos, la función endotelial y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES(26).

Con este pretexto, esta revisión pretendía estudiar la literatura existente sobre intervenciones nutricionales cómo programas de intervención nutricional, incorporación o modificación de patrones dietéticos e intervenciones con grupos de alimentos en pacientes con LES, poniendo el foco en la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Bajo esta perspectiva, han sido poco los estudios encontrados. En cuanto a la salud cardiovascular, no se han identificado estudios con resultados concluyentes que relacionen intervenciones nutricionales y eventos cardiovasculares en personas con LES y se identificó solamente uno, Elkan et al. 2012 (15) que encontraba una asociación positiva entre una dieta alta en hidratos de carbono y baja en omega-3 y la presencia de placa aterosclerótica, aumentando así el riesgo cardiovascular en pacientes con LES cuyo riesgo ya está incrementado debido a la patología. Por otro lado, aunque pocos, si se han identificado estudios de intervenciones nutricionales en pacientes con LES donde investiguen el riesgo cardiovascular al evaluar la influencia de estas intervenciones sobre factores de riesgo cardiovascular como el perímetro de cintura o la adiposidad abdominal y en biomarcadores como el perfil lipídico y colesterol en sangre.

Tras la revisión de la literatura y la recopilación de resultados, se encontró que la incorporación de intervenciones nutricionales en el manejo del LES puede tener un impacto positivo en la enfermedad y en la salud cardiovascular de estos pacientes.

En este sentido, se ha visto que la adopción de un patrón de dieta mediterránea tiene efectos beneficiosos en la actividad de LES y la salud cardiovascular de estos pacientes. Se observó que una buena adherencia a la dieta mediterránea podría relacionarse con menor prevalencia de síndrome metabólico que está estrechamente relacionado con el riesgo cardiovascular(19). Además, este patrón dietético sí tenía una asociación significativa con mejores perfiles antropométricos y menos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular(20). Además del patrón de dieta mediterránea, la adopción de una dieta rica en frutas y verduras, granos integrales (alta en fibra), pescado > 2 veces / semana, y productos libres de colesterol, se relacionaba con mejor presión arterial y mejor perfil lipídico en pacientes con LES, reduciendo su riesgo cardiovascular(18).

Esto es congruente con la bibliografía existente sobre la dieta mediterránea y la salud cardiovascular. La dieta mediterránea sirve como una intervención eficaz tanto para la

prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares (27). Ha demostrado un impacto sustancial y a largo plazo una reducción de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares (27). El estudio PREDIMED, un ensayo clínico controlado y aleatorizado, demostró por primera vez que la dieta mediterránea tradicional protege contra las enfermedades cardiovasculares y confirmó que influye de manera beneficiosa en los factores de riesgo cardiovascular tanto clásicos como emergentes(28).

Además de lo anterior, se ha visto que patrones dietéticos ricos en vegetales y con una reducción de alimentos procesados están relacionados con una reducción de la severidad de la sintomatología(21). También, dietas ricas en fibra estaban relacionadas con menor adiposidad abdominal, menor perímetro de cintura y por tanto con menor riesgo cardiovascular en personas con LES(22).

También se ha visto que intervenciones nutricionales donde haya una reducción del consumo de grasa, grasas trans y colesterol están relacionados con una reducción de peso corporal y una reducción de colesterol total, LDL, HDL, VLDL y TG; consecuentemente, una protección contra el riesgo cardiovascular en pacientes con LES (13,14). Por otro lado, la calidad de las grasas ingeridas también tiene un efecto sobre la salud cardiovascular. La baja ingesta de ácidos grasos omega-3 se relacionaban con la presencia de placa aterosclerótica en LES (15). Esto va en consonancia con uno de los resultados del estudio PREDIMED, que mostraron que un patrón dietético alto en grasas insaturadas es mejor para la salud cardiovascular que una dieta baja en grasas(28).

Por otra parte, tras la revisión, se han identificado situaciones nutricionales donde la actividad de LES y el riesgo cardiovascular de estos pacientes se veía incrementado. Dietas altas en hidratos de carbono y azúcares libres estaban relacionadas con peor sintomatología, pronóstico de LES y dislipemia(17). Además, dietas con elevado consumo de hidratos de carbono se relacionaban con mayor consumo de omega-6 y la baja ingesta de omega-3 entre los pacientes con LES y esto se asociaba significativamente con una peor actividad de la enfermedad, lípidos séricos adversos y presencia de placa aterosclerótica(15). Lo que sugiere que dietas ricas en hidratos de carbono refinados estaban asociadas a peor calidad nutricional y podrían tener efectos adversos en LES y su riesgo cardiovascular asociados.

Para acabar, no se han encontrado protocolos para orientar a nutricionistas clínicos en el asesoramiento nutricional de estos pacientes. No obstante, ante los hallazgos de esta revisión podemos concluir que la implementación de una dieta mediterránea o intervenciones nutricionales dirigidas a un aporte adecuado de frutas y verduras, granos integrales, fibra dietética y pescado azul, con una reducción de hidratos de carbono refinados podrían ser intervenciones prometedoras a implementar en pacientes con LES para mejorar sus resultados clínicos, controlar la actividad de la enfermedad y mejorar su salud cardiovascular a través de a la alimentación, acompañando y potenciando así las terapias farmacológicas estándar.

Sin embargo, como factor limitante de la revisión, se debe tener en cuenta la alta variabilidad en los diseños de estudio y las diferencias en las intervenciones. Esta heterogeneidad limita la comparabilidad entre investigaciones y sacar conclusiones firmes. También es esencial considerar las limitaciones inherentes a los estudios observacionales, limitando la capacidad de establecer causalidad. Además, la incapacidad de los estudios de nutrición de hacer un correcto blindaje del estudio de intervención constituye una limitación significativa. También hay que considerar que solo hay 3 ensayos controlados aleatorizados, lo que restringe aún más la robustez de las conclusiones. Además, la generalización de los resultados a otras poblaciones (raza, país, sexo, estado socioeconómico) es limitada.

No obstante, los resultados dan una perspectiva prometedora en la integración de recomendaciones dietéticas en la práctica clínica para mejorar los resultados en pacientes con LES y su salud cardiovascular, pero aún es necesario un mayor número de estudios. Se necesitan investigaciones adicionales con diseños más uniformes y muestras representativas para validar y generalizar los resultados encontrados hasta el momento. Estos esfuerzos ayudarán a desarrollar pautas clínicas más claras y efectivas para mejorar la calidad de vida y reducir los riesgos cardiovasculares asociados con el LES mediante intervenciones nutricionales adecuadas.

## 6. CONCLUSIONES

- Existen pocos estudios donde se investiguen intervenciones nutricionales en pacientes con LES, poniendo el foco en el riesgo cardiovascular.
- La incorporación de intervenciones nutricionales en el manejo del LES puede ser beneficioso y reducir la actividad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular de estos pacientes.
- El patrón de dieta mediterránea puede tener un potencial papel en la prevención de riesgo cardiovascular y sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con LES reduciendo biomarcadores y factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiovascular.
- Patrones dietéticos altos en vegetales y fibra pueden reducir el riesgo cardiovascular de pacientes con LES al reducir factores de riesgo como la adiposidad abdominal y el perímetro de cintura.
- El control de la ingesta de grasa y la mejora del perfil lipídico dietético con un incremento de PUFAs puede intervenir positivamente en la prevención de riesgo cardiovascular en personas con LES al mejorar la dislipoproteinemia característica de LES.
- Patrones dietéticos ricos en hidratos de carbono y alto índice glucémico se relacionan con peor actividad de enfermedad y mayor riesgo cardiovascular en pacientes con LES.
- Es necesario realizar más estudios clínicos aleatorizados y homogéneos para obtener conclusiones más sólidas.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Kiriakidou M, Ching CL. In the clinic® systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172
2. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
3. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2019;158:153-60.
4. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 2022 Oct 15.
5. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 1;82(3):351-6.
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:515-32.
7. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus.* 2023 Mar 1;32(3):325-41.
8. Nor MA, Ogedegbe OJ, Barbarawi A, Ali AI, Sheikh IM, Yussuf FM, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 May 21.
9. González M, Ribalta J, Vives G, Iftimie S, Ferré R, Plana N, et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein subclasses and the APOE genotype influence carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2259-67.

10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct 12;83(1):15-29.
11. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017;39:2216-29.
12. Ahn SS, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Comparison of the clinical implications among five different nutritional indices in patients with lupus nephritis. *Nutrients*. 2019 Jul 1;11(7).
13. da Silva SGL, Terreri MT, Abad TTO, Machado D, Fonseca FLA, Hix S, et al. The effect of nutritional intervention on the lipid profile and dietary intake of adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus: a randomized, controlled trial. *Lupus*. 2018 Abr 1;27(5):820-7.
14. Shah M, Shah M, Kavanaugh A, Coyle Y, Adams-Huet B, Lipsky PE. Effect of a culturally sensitive cholesterol lowering diet program on lipid and lipoproteins, body weight, nutrient intakes, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus [Internet]. *J Rheumatol*. 2002;29. Disponible en: [www.jrheum.org](http://www.jrheum.org)
15. Elkan AC, Anania C, Gustafsson T, Jogestrand T, Hafström I, Frostegård J. Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: Associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus*. 2012 Nov;21(13):1405-11.
16. Davies RJ, Lomer M, Yeo SI, Avloniti K, Sangle SR, D'Cruz DP. Weight loss and improvements in fatigue in systemic lupus erythematosus: A controlled trial of a low glycaemic index diet versus a calorie restricted diet in patients treated with corticosteroids. *Lupus*. 2012 May;21(6):649-55.
17. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Fernández RR, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Dietary intake of free sugars is associated with disease activity and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus patients. *Nutrients*. 2020 Abr 1;12(4).

18. Yelnik CM, Richey M, Haiduc V, Everett S, Zhang M, Erkan D. Cardiovascular Disease Prevention Counseling Program for Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Ago 1;69(8):1209-16.
19. DelOlmo-Romero S, Medina-Martínez I, Gil-Gutierrez R, Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Ortego-Centeno N, et al. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients under Mediterranean diet. *Med Clin (Barc)*. 2024 Mar 22;162(6):259-64.
20. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: A cross-sectional study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021 Ene 1;60(1):160-9.
21. Knippenberg A, Robinson GA, Wincup C, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Plant-based dietary changes may improve symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022 Ene 1;31(1):65-76.
22. Moreira MLP, Sztajn bok F, Giannini DT. Relationship between fiber intake and cardiovascular risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev Paul Pediatr*. 2020;39.
23. Minami Y, Hirabayashi Y, Nagata C, Ishii T, Harigae H, Sasaki T. Intakes of vitamin B6 and dietary fiber and clinical course of systemic lupus erythematosus: A prospective study of Japanese female patients. *J Epidemiol*. 2011;21(4):246-54.
24. Goharifar H, Faezi ST, Paragomi P, Montazeri A, Banihashemi AT, Akhlaghkhah M, et al. The effect of Ramadan fasting on quiescent systemic lupus erythematosus (SLE) patients' disease activity, health quality of life and lipid profile: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2015 Ago 20;35(8):1409-14.
25. Islam MA, Khandker SS, Kotyla PJ, Hassan R. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Front Immunol*. 2020;11.

26. Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19.
27. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Long-term impact of mediterranean diet on cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49.
28. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED Study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-336S.